

**FACULTE DE MEDECINE
PITIE-SALPETRIERE
UNIVERSITE PARIS VI**

ANNEE 1971

THESE

N^o

11

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Danielle LE CORRE née PEDRON

le 24 février 1942 à PLELO (Côtes du Nord)

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

LES BIGUANIDES

Variations de poids au cours des traitements par :

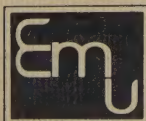
les Biguanides

les Sulfamides ou

l'association Biguanide - Sulfamide

Président : M. RAMBERT, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

**FACULTE DE MEDECINE
PITIE-SALPETRIERE
UNIVERSITE PARIS VI**

ANNEE 1971

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Danielle LE CORRE née PEDRON

le 24 février 1942 à PLELO (Côtes du Nord)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

LES BIGUANIDES

Variations de poids au cours des traitements par :

les Biguanides

les Sulfamides ou

l'association Biguanide - Sulfamide

Président : M. RAMBERT, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

FACULTÉ DE MÉDECINE
HÔPITAL DE LA FACULTÉ
BIBLIOTHÈQUE

1874

ANNEE 1874

DOCTORAT EN MÉDECINE



CHIRURGIE

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

UNIVERSITY OF LEIDEN

LIBRARY

DEPARTMENT OF MEDICINE

LIBRARY

DEPARTMENT OF

LIBRARY

DEPARTMENT OF

ET UNIVERSITATIS



EDITIONS MEDICALES

A tous ceux qui me sont chers

qui m'ont fait l'honneur

d'accepter

la présidence de cette séance

A Monsieur le Professeur RAMBERT

qui nous a fait l'honneur
d'accepter
la Présidence de cette thèse.

A Monsieur le Docteur TUGAYÉ

qui nous a inspiré
le sujet de cette thèse.

Aux Laboratoires AICM.

en reconnaissance de l'aide apportée
à la réalisation de ce travail.

Aux Laboratoires ARON,

en reconnaissance de l'aide apportée
à la rédaction de ce travail.

PLAN D'ETUDE

Introduction

1ère partie :

Rappel Physiologique

- les glucides - leur métabolisme - la régulation glycémique
- la maladie diabétique et en particulier le diabète gras
- diabète et métabolisme lipidique
 - . Tissu adipeux : ses fonctions
 - . Métabolisme des acides gras
 - . Diabète gras et troubles du métabolisme lipidique

2ème partie :

Les Biguanides - leur mécanisme d'action

- Définition
- Action . Effet antidiabétique
 - Action extra-pancréatique
 - Action sur l'absorption digestive des sucres
 - Action périphérique sur l'utilisation des sucres et des graisses
 - Relation Biguanides-Insuline
- . Effet anti-lipidogène
- . Effet anorexigène
- . Effet fibrinolytique

3ème partie :

Etude Clinique - Variations de poids chez 3 groupes de malades diabétiques traités par

- . les Biguanides
- . les Sulfamides
- . l'association Biguanide-Sulfamide

4ème partie :

Commentaires et Conclusions

5ème partie :

Bibliographie

- INTRODUCTION -

Le premier traitement valable du diabète date de l'utilisation de l'insuline, dont la connaissance remonte à 1921 (BANTING et BEST). Mais la seule utilisation parentérale de l'insuline, et son action de courte durée représentaient souvent un inconvénient sérieux.

La découverte d'une médication orale - les sulfamides antidiabétiques découverts en 1942 par l'école de Montpellier et étudiés par LOUBATIERES - concentra l'attention de nombreux chercheurs.

Puis, en 1956, STERNE en France, et en 1957, UNGAR, FREDMAN et SHAPIRO, envisagèrent une étude approfondie des dérivés des biguanides. L'un de ces dérivés, la Synthaline utilisée pour la première fois en 1926, avait rapidement été écarté de la thérapeutique du fait de sa toxicité hépatique et rénale. Le phényléthylbiguanide ou D.B.I. fut rapidement expérimenté chez l'homme diabétique, avec succès. D'autres dérivés furent ensuite étudiés, qui confirmèrent les premiers résultats obtenus.

Depuis, la place des biguanides antidiabétiques n'a cessé de grandir. Pourtant, ces substances restent encore aujourd'hui une source d'interrogations et de discussions car leur mécanisme d'action reste imprécis.

"Hypoglycémiants sans effets sur l'insulino-sécrétion", c'est ainsi qu'on les considéra fort longtemps et à partir de ces données que s'orientèrent les recherches. Depuis une date plus récente, d'autres effets attirent l'attention.

- Pertes de poids constatées chez les sujets obèses
- Action anorexigène
- Action fibrinolytique

Il est nécessaire de préciser quelques chiffres pour comprendre l'importance de ces constatations.

- Pour JOSLIN : 77 % des diabétiques ont un poids supérieur à leur poids idéal au moment de l'installation du diabète.
- Selon des travaux actuels : 8 % des obèses sont diabétiques.
- Selon VAGUE J. : il existe 85 % d'obésité androïde chez les diabétiques adultes.

L'amaigrissement, on le sait, est un élément essentiel du traitement du diabète de la maturité -- tant pour l'amélioration de l'équilibre glycémique que pour la prévention des complications dégénératives.

Il apparaît donc intéressant d'essayer de préciser l'effet sur le poids des biguanides, par comparaison aux sulfamides et à l'association biguanide-sulfamide : c'est le but de ce travail.

o

o

o

1ère partie : RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

- 1ère Partie -

Le diabète de la maturité est actuellement considéré par la plupart des auteurs comme une forme individualisée de la maladie diabétique. Parmi les caractères qui l'opposent au diabète juvénile nous en retiendrons trois, qui expliquent l'orientation de notre travail :

- . sa fréquence : 80 à 85 % des diabètes apparaissent après 40 ans
- . son association presque constante à l'obésité
- . sa réponse au traitement oral : sulfamides hypoglycémiants et biguanides antidiabétiques.

L'orientation thérapeutique nouvelle donnée par l'introduction des biguanides antidiabétiques a fait progresser la connaissance du trouble glyco-régulateur. Pourtant, la pathogénie du diabète reste un problème posé aux chercheurs; les nombreux travaux et les nouvelles techniques d'exploration n'ont pas réussi à livrer les secrets de cette complexe maladie métabolique.

A. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

Glucides - Métabolisme - Régulation glycémique

1°. - Glucides

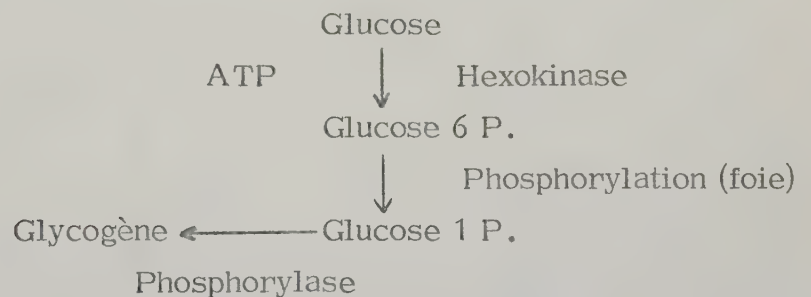
- les glucides jouent, à côté des protides et des lipides, un rôle primordial. Ils fournissent l'énergie nécessaire à la respiration des tissus, aux combustions, aux synthèses que tout organisme vivant exige.
- l'apport glucidique alimentaire peut être
 - . ou utilisé directement par les cellules
 - . ou stocké, s'il dépasse les besoins immédiats
 - sous forme de glycogène dans le foie et les muscles : glycogénèse
 - sous forme de triglycérides : lipogénèse

- En cas d'insuffisance de l'apport alimentaire, les glucides seront synthétisés à partir des protides et des lipides : c'est la néoglycogénèse hépatique.

2°.- Métabolisme

- Le glucose utilisé par les cellules provient donc de plusieurs sources
 - . glucose exogène
 - . mobilisation des réserves glucidiques (glycogénolyse)
 - . glucose endogène synthétisé à partir de matériel non glucidique (lactate - pyruvate - acides aminés - glycérol - lipides)

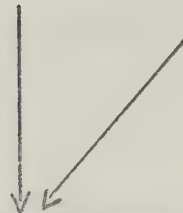
- Le glucose est dégradé suivant le schéma



- l'utilisation du glucose se fait par une chaîne de réactions de dégradation
 - a) ° la glycolyse anaérobie ou voie d'Embden-Meyerhoff conduit à l'acide pyruvique
 - ° qui, en anaérobiose donnera de l'acide lactique au cours de la contraction musculaire
 - ° ou, en aérobiose entrera dans le cycle tricarboxylique de Krebs où se poursuit la glycolyse.
 - b) D'autre part, le glucose peut emprunter la voie des pentoses qui fournit l'énergie nécessaire à la synthèse de différents corps notamment des lipides.

Glucose

Insuline



Glucose 6 P.

D.P.N.

Voie
d'EMBDEN
MEYERHOFF

voie des
Pentoses

T.P.N.

Pyruvate

Lactate

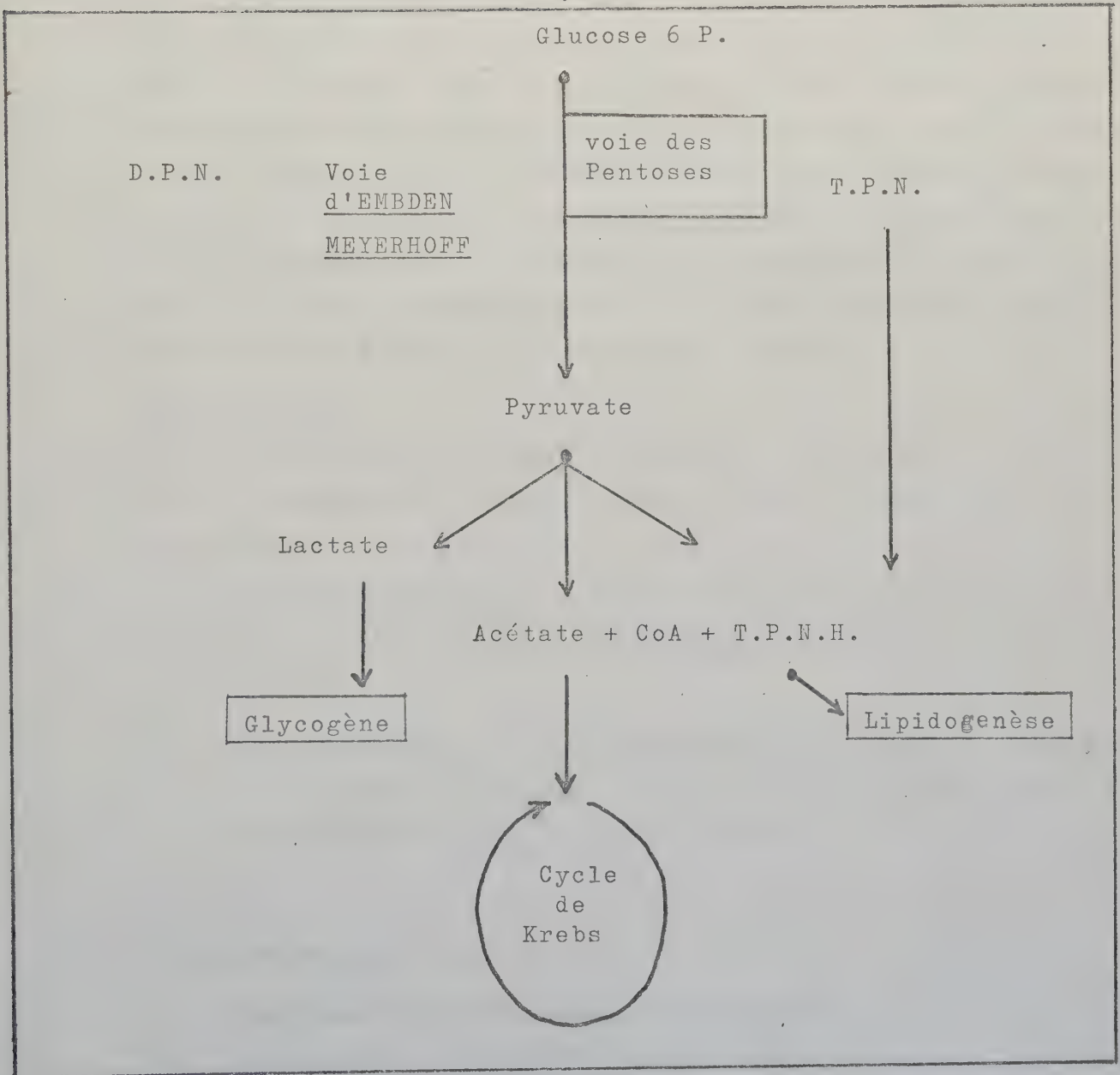
Acétate + CoA + T.P.N.H.

Glycogène

Lipidogenèse

Cycle
de
Krebs

glycolyse



3°.- Régulation glycémique

- Elle assure la stabilité remarquable de la glycémie chez un sujet normal.
- Elle résulte de l'intervention de nombreux facteurs hormonaux et nerveux.
Si ceux-ci sont mal équilibrés, un état pathologique apparaît : le Diabète.

B. LA MALADIE DIABETIQUE

Lorsque les mécanismes régulateurs sont perturbés, le diabète apparaît.

- DEFINIR le Diabète reste extrêmement difficile, bien que la maladie soit connue depuis fort longtemps. Si son étiopathogénie pose encore bien des problèmes, il est incontestable que la maladie diabétique est très complexe, qu'elle comporte des perturbations de tous les métabolismes glucidique, lipidique, protidique, et que, le trouble, au départ, de la pénétration du glucose dans les cellules musculaires et adipeuses, dû à l'insuffisance relative ou absolue en insuline, a comme résultat final une élévation de la glycémie au-dessus des valeurs normales, valeurs mesurées à jeun ou après une charge en glucose.
- CLASSIFICATION
Existe-t-il un diabète ou des maladies différentes ? L'état des recherches actuelles ne permet pas de trancher. Certains cliniciens pourtant décrivent deux maladies.
 - a) Une maladie du pancréas, que caractérisent un tarissement de la sécrétion d'insuline et le diabète maigre du sujet jeune avec acido-cétose.
 - b) Une maladie de l'utilisation périphérique de l'insuline donc du glucose, avec intégrité du pancréas endocrine et hyperinsulinémie, et se traduisant par le diabète gras de la maturité.
- Deux maladies ou deux aspects cliniques du diabète, auxquels répondent deux thérapeutiques opposées :
 - a) Insulinothérapie indispensable dans le premier cas
 - b) Insuline inutile voire contre-indiquée dans le second cas, qui bénéficie du traitement oral par les antidiabétiques.

- DIABETE DE LA MATURITE

On l'appelle encore diabète gras (LANCEREAUX), diabète simple (RATHERY) diabète sans acido-cétose habituelle, diabète non insulino-dépendant etc...

Il s'oppose au diabète juvénile ou diabète maigre. Apparaissant en général après 40 ans, chez un sujet souvent obèse, il comporte

- des troubles du métabolisme glucidique se traduisant par une hyperglycémie à jeun
- des troubles du métabolisme lipidique : cholestérolémie augmentée et hyperlipidémie avec augmentation des acides gras libres plasmatiques
- parfois une élévation de l'azotémie
- un hyperinsulinisme

Il évolue exceptionnellement vers l'acidocétose permanente mais on peut voir des épisodes d'acidose transitoire lors d'une agression quelconque (infection, traumatisme, intervention chirurgicale, choc affectif)

Il évolue habituellement vers l'apparition de complications essentiellement infectieuses et dégénératives. Il répond bien à la thérapeutique antidiabétique orale.

Tous les diabétiques de la maturité sont ou ont été obèses à un moment de leur vie.

L'obésité est-elle à l'origine du diabète, ou constitue-t-elle une manifestation de la maladie métabolique ?

Ou les deux états sont-ils indépendants l'un de l'autre ?

Le nombre des inconnues tant sur le plan du diabète que sur celui de l'obésité ne permet pas de trancher.

Il faut cependant rappeler que chez l'obèse non diabétique on trouve un HYPERINSULINISME

- . à jeun
- . et en réaction à l'administration de glucose ou de tolbutamide.

Le taux des acides gras libres plasmatiques a été étudié, dans le diabète gras. Pour HANDUNE, GUY-GRAND et BOUR, YALOW et coll., ce taux est normal. Pour d'autres, il est élevé.

La présence de troubles lipidiques au cours du diabète amène à rechercher les relations qui lient la glycorégulation et le métabolisme lipidique. Ceci implique de définir d'abord la place du tissu adipeux, puis d'en envisager le rôle.

C. DIABETE ET METABOLISME LIPIDIQUE

Le tissu adipeux a longtemps été méconnu et considéré comme un élément passif. Depuis quelques années, des travaux variés ont montré qu'il joue un rôle important. Carrefour du métabolisme glucido-lipidique, il est la source principale des acides gras libres circulants.

I.- Fonctions du Tissu Adipeux

1°.- Le tissu adipeux a trois fonctions principales

- . la SYNTHESE des acides gras à longue chaîne, à partir de nombreux substrats, glucose en particulier.
- . la MISE EN RESERVE, dans la vacuole de l'adipocyte des acides gras, sous forme de triglycérides. Cette estérification nécessite la production de glycér phosphate, à partir du glucose.
- . Une FONCTION LIPOLYTIQUE, au cours de laquelle les triglycérides sont hydrolysés en acides gras + glycér ol, qui sont libérés dans le courant sanguin. Ces acides gras sont utilisés directement par les tissus comme source d'énergie.

2°.- Deux groupes d'hormones agissent à ces différents niveaux.

- . les hormones LIPOGENIQUES avec surtout l'insuline qui accélère la pénétration du glucose à travers la membrane cellulaire de l'adipocyte, et exerce un effet antilipolytique en inhibant la lipase responsable de l'hydrolyse des triglycérides
- . les hormones LIPOLYTIQUES : hypophysaires, catécholamines, glucagon, glucocorticoïdes.

II.- Métabolisme des Acides Gras Libres

1°.- A.G.L.P. et triglycérides

- . les acides gras libres plasmatiques représentent la forme d'utilisation par les tissus de la réserve d'énergie la plus importante de l'organisme : le stock lipidique, leur taux dans le plasma est en moyenne de 100 mg/litre, pour une lipémie totale de 6 à 7 g/litre.
- . les triglycérides endogènes (T.G.) sont formés dans le foie et le tissu adipeux à partir d'acides gras et de glycérophosphate. Seuls les triglycérides d'origine hépatique circulent dans le plasma à jeun, sous forme de lipo-protéines.

2°.- Métabolisme des A.G.L.

- . le taux des acides gras libres plasmatiques est la résultante de leur production et de leur consommation. Leur consommation se fait à une vitesse élevée (turn over de l'ordre de 2 à 3 minutes) qui ne semble soumise à aucun mécanisme de contrôle : la quantité d'A.G.L.P. captée par les tissus est proportionnelle à la concentration.

Ainsi, toutes les variations de concentrations en A.G.L.P. résultent de modifications dans leur production par le tissu adipeux.

- . Les A.G.L. de la cellule adipeuse ont deux sources : ils proviennent
 - accessoirement, du catabolisme glucidique
 - surtout, de l'hydrolyse des triglycérides suivant le schéma. $T.G. \longrightarrow \text{Glycérol} + A.G.L.$

Ils peuvent alors, soit passer dans le sang, soit être réestérifiés in situ en triglycérides en utilisant de l' α -glycérophosphate. Or, l' α -glycérophosphate ne provient pas du glycérol (la cellule adipeuse est incapable de le phosphoryler, contrairement au foie) mais de la dégradation du glucose.

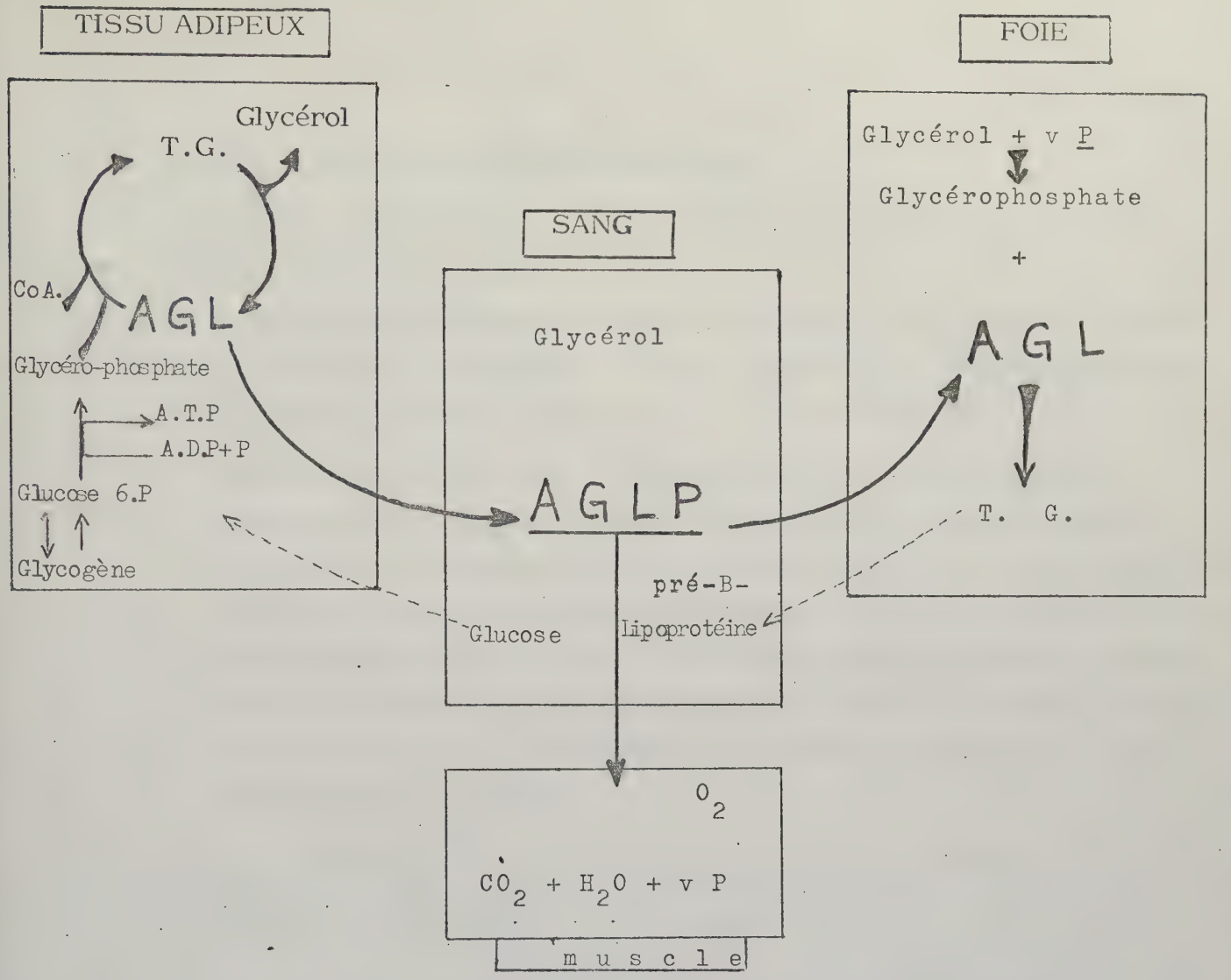
La production d'A.G.L. par le tissu adipeux dépend donc de la quantité de glucose consommée par les adipocytes

Ainsi, toute perturbation de l'entrée et de l'utilisation cellulaire du glucose retentit sur le métabolisme lipidique.

- 3°.- Une fois libérés, les A.G.L. sont captés pour être consommés par le myocarde, le muscle squelettique, le foie.
- . Au niveau du muscle, il existe une compétition entre A.G.L.P. et glucose, et toute augmentation du taux des A.G.L.P. s'oppose à la pénétration du glucose dans la cellule. Ce fait est le fondement du cycle "glucose-acide gras" de RANDLE et HALES.
 - . Au niveau du foie, lorsque le taux des A.G.L.P. est supérieur à ses possibilités métaboliques, l'excédent est transformé en triglycérides et passe dans la circulation générale sous forme de pré- β -lipoprotéines. Ces triglycérides sont captés par le tissu adipeux, et ce mécanisme fait intervenir une hydrolyse préalable par une lipase héparino sensible, dont la production par l'adipocyte est renforcée par le glucose et l'insuline.

Cette étude schématique des Acides gras libres montre

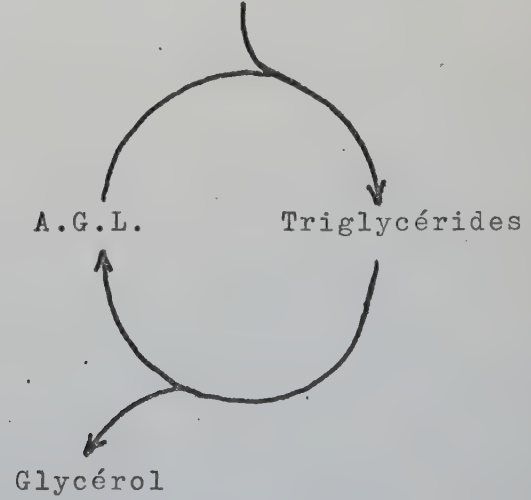
- l'importance majeure du tissu adipeux dans le cycle métabolique
- et les interactions permanentes, à tous les niveaux de ce cycle, du glucose et de l'insuline.



cycle métabolique des acides gras libres
(d'après Ball et Jungas)

Glucose → Glycérophosphate

Phase tissulaire du
cycle "glucose-acides gras"
(d'après Randle)



III.- Diabète et Trouble du Métabolisme lipidique

Une meilleure connaissance du "milieu" lipidique repose le problème étiopathogénique du diabète gras.

- Pour DARNAUD (1965) l'inhibition de l'insuline dans le diabète est due à un facteur lié étroitement à la mise en réserve des lipides et sans doute à une altération de la conversion des glucides en lipides.
- Pour HALES et RANDLE (1963) il existe un cycle normal "glucose - acides gras" (plasma-muscle-tissu adipeux) avec compétition entre le glucose et les acides gras, lors de la pénétration dans la cellule musculaire. Pour eux, la synthèse accrue des acides gras et le taux plasmatique accru qui en résulte doit freiner la combustion du glucose, c'est-à-dire qu'elle doit avoir les mêmes effets qu'une insulino-résistance relative. Pour que la glycémie puisse rester normale, ce phénomène oblige à la sécrétion d'un surcroît d'insuline.

Ainsi, le diabète gras pourrait avoir comme condition première une altération du métabolisme des lipides.

2ème partie : LES BIGUANIDES

Leur Mécanisme d'Action

DEFINITION des BIGUANIDES

Dérivés de la guanidine, dont la formule est
$$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N} - \text{C} - \text{NH}_2 \\ \parallel \\ \text{NH} \end{array}$$

les biguanides proviennent de la condensation de deux molécules avec élimination d'une molécule d'ammoniac.

Leur activité est liée à la présence d'un groupement aminé primaire libre. Par des substitutions variées sur l'un des radicaux NH_2 de la molécule, on a obtenu toute une série de substances hypoglycémiantes, parmi lesquelles trois sont utilisées en thérapeutique sous forme de chlorhydrate.

$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \diagup \\ \text{N} - \text{C} - \text{NH} - \text{C} - \text{NH}_2 \\ \text{CH}_3 \diagdown \quad \parallel \quad \parallel \\ \text{NH} \quad \text{NH} \end{array}$	Diméthylbiguanide Metformin LA 6023 - Glucophage
$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH} - \text{C} - \text{NH} - \text{C} - \text{NH}_2$ $\parallel \quad \parallel$ $\text{NH} \quad \text{NH}$	Phényléthylbiguanide Phenformin W.32 - D.B.I.
$\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH} - \text{C} - \text{NH} - \text{C} - \text{NH}_2$ $\parallel \quad \parallel$ $\text{NH} \quad \text{NH}$	Butylbiguanide Buformin W.37 - Silubin

1°.- EFFET ANTIDIABETIQUE

Il est important de préciser que l'effet antidiabétique des biguanides ne relève pas du même mécanisme que son effet hypoglycémiant.

- En effet, chez l'animal non diabétique, les biguanides ne provoquent d'hypoglycémie qu'à des doses extrêmement élevées. Chez le chien même, le D.B.I. n'est jamais hypoglycémiant (UNGAR).

- Chez l'homme, des doses très élevées de Glucophage n'entraînent pas d'hypoglycémie (tentatives de suicide).

- De plus, en clinique, chez les diabétiques, les biguanides ne donnent pas d'hypoglycémie, contrairement aux sulfamides.

"Les biguanides n'abaissent pas le sucre, ils corrigent le trouble du diabète." (STERNE)

A. Action Extra-Pancréatique ou Intervention du Pancréas ?

La majorité des auteurs admet que les biguanides agissent par voie extra-pancréatique et que leur efficacité ne dépend pas de la présence de pancréas.

- Chez l'animal rendu diabétique par l'alloxane, les biguanides sont actifs; leur efficacité varie avec l'intensité du diabète.

- Dans l'ablation chirurgicale du pancréas, HESSE et TAUBMANN montrent sur trois chiens que le LA 6023 continue à agir et entraîne une baisse de la glycémie.

- Par contre, pour DUVAL D., le LA 6023 est inefficace dans un cas de pancréatectomie totale chez le chien. Cependant, il y a, avec le biguanide, renforcement de l'action de l'insuline administrée en petites quantités au début de l'expérience.

Ainsi,

les biguanides ne sont en aucun cas responsables d'une stimulation pancréatique (UNGAR - CREUTZFELDT - STERNE - MEHNERT - MOHNIKE)

- ce qui les oppose aux sulfamides. Mais, ils seraient inefficaces seuls, et leur action semble liée à la présence d'insuline endogène ou exogène.

B. Action des Biguanides sur l'Absorption Digestive des Sucres

- Il est logique d'envisager que les biguanides peuvent agir à tous les niveaux du cycle glucidique, le premier de ces niveaux étant l'absorption digestive des sucres.

- L'étude du métabolisme des dérivés biguanidiques renforce d'ailleurs cette hypothèse. Les travaux menés par WICK, STEWART et SERIF avec le phényl-éthylbiguanide C_{14} et par COHEN et COSTEROUSSÉ avec le diméthylbiguanide C_{14} montrent que ces dérivés se fixent électivement dans la paroi intestinale, quelle que soit leur voie d'administration (orale, sous-cutanée, intraveineuse), le D.B.I. s'entassant surtout dans l'estomac, le diméthylbiguanide dans l'intestin.

- Enfin, le fait que l'on trouve chez l'animal diabétique un accroissement de l'absorption active des oses, rend plausible l'hypothèse d'un impact digestif.

Les biguanides entraînent-ils une réduction de l'absorption digestive des oses ?

Agissent-ils alors sur les facteurs intestinaux influençant cette absorption ?

- . BIRO et coll. dès 1961 concluent que les biguanides diminuent la résorption du glucose au niveau du duodénum. Mais ils utilisent de très fortes doses de D.B.I. : 120 mg/kg
- . CREUTZFELDT reprenant en 1962 la même étude sur iléon ligaturé de rat mais à des doses différentes, ne retrouve pas ces modifications.
- . En 1965, FÖRSTER et coll. estiment que la seule modification digestive sous Silubin, consiste en un petit retard de l'évacuation du contenu gastrique.
- . Constatant une discordance des effets provoqués par les biguanides sur la glycémie et le coefficient d'assimilation glucidique K après différents tests de charge, CZYZYK et coll. s'orientent aussi en 1965 vers l'effet digestif des biguanides. En effet, la drogue ne produit aucun changement lorsque le glucose est administré en I.V.

Par contre, il existe une modification importante de la glycémie lorsque l'administration est orale ou intra-duodénale.

Au Congrès de Rimini en 1968, il attire à nouveau l'attention sur l'activité des biguanides au niveau de la sphère digestive.

J. STERNE fait remarquer qu'un empêchement à l'absorption des sucres devait entraîner des perturbations métaboliques : or les bilans faits par FAJANS et coll. pour les hydrates de carbone, les protéines et les graisses ne sont jamais montrés négatifs.

Tel est le problème. Action digestive des biguanides certes, mais partielle et non suffisante pour expliquer la totalité de l'effet antidiabétique.

C. Action Périphérique sur l'Utilisation des sucres et des graisses.

Tous les biguanides agissent eux-mêmes sur des tissus isolés de l'organisme. Cette action a été montrée par MEHNERT expérimentalement, en prélevant des tissus chez des malades totalement insulino-prives.

L'action périphérique des biguanides est donc certaine.

I. EFFETS SUR LES RESERVES GLYCOGENIQUES

a) Au niveau du foie

Il y a à la fois

- Reconstitution des réserves glycogéniques, chez le diabétique sous biguanide (BEHRINGER, STERNE) alors que chez l'animal normal sa déplétion glycogénique est totale avec des doses très élevées et qu'à petites doses, il n'y a aucun effet
- et Effet Régulateur sur le stockage du glycogène hépatique.
MEYER a montré que les biguanides exercent une action sur les processus enzymatiques responsables de l'équilibre glucose-glycogène avec effet inhibiteur sur la néoglycogénèse.

Les biguanides ont donc une action au niveau du foie, mais elle ne semble pas pouvoir expliquer leur effet antidiabétique car cet effet persiste après exclusion du foie (par hépatectomie ou saturation de la fonction glycogénique du foie par perfusion de glucose par voie veineuse).

b) Au niveau du muscle

Les travaux ont montré habituellement, une diminution des réserves glycogéniques mais faible ou de courte durée et difficilement interprétable (MADISON et UNGAR, WHICHELOW-BUTTERFIELD).

II. EFFETS SUR LA CONSOMMATION DU GLUCOSE

- Depuis les travaux de UNGAR en 1957 sur fragment de diaphragme et de STERNE sur hémidiaphragmes de rat, on sait que les biguanides augmentent la consommation cellulaire dans le muscle.

- De même, par cathétérisme artériovoineux, BUTTERFIELD et coll. ont montré, en comparant les taux artériel et veineux de la glycémie d'un organe in situ chez l'homme, qu'il y a élévation de la consommation de glucose.

Ils constatent que ce résultat est obtenu par une correction de l'imperméabilité cellulaire au glucose qui existe chez le diabétique.

- Ceci a été confirmé par BECKMANN.

III. EFFET SUR LA GLYCOLYSE

a) Au niveau du muscle

- La théorie de WILLIAMS, admise pendant plusieurs années, n'est plus retenue aujourd'hui. Pour cet auteur, les biguanides inhibaient les oxydations au niveau de la phosphorylation oxydative, entraînant de ce fait l'orientation du métabolisme des sucres vers les voies de la glycolyse anaérobie. Il y aurait eu inhibition de la respiration tissulaire.
- Refusant cette théorie, UNGAR avec le D.B.I., MEYER avec le Glucophage ont montré, in vitro, qu'il existe au contraire aux doses thérapeutiques, une stimulation des oxydations donc une stimulation de la glycolyse aérobie.

- De plus, des expériences ont prouvé que le Glucophage (contrairement au D.B.I. d'ailleurs) même à des doses très élevées n'exerce jamais aucune inhibition respiratoire.

b) Au niveau du tissu adipeux

- La voie des pentoses est ici la voie préférentielle du métabolisme des sucres. Elle fournit l'énergie nécessaire à la synthèse des lipides.
- Les biguanides mis directement en présence du tissu gras, ne produisent, pour de nombreux auteurs américains et allemands, aucune modification importante de l'utilisation des hydrates de carbone.
- Par contre, l'action des biguanides sur l'insuline au niveau du tissu gras a été étudiée par DITSCHUNEIT et son école. C'est ainsi que l'insuline, ajoutée à des préparations grasses augmente l'oxydation du glucose et fabrique des graisses. Les biguanides annulent cet effet. DITSCHUNEIT admet que, parce que les biguanides bloquent de façon indirecte la glycolyse anaérobie, il se produit une stimulation compensatrice de la glycolyse aérobie.

D. Relation Biguanides - Insuline

I. BIGUANIDES et PRESENCE d'INSULINE

La présence d'insuline semble nécessaire à l'action antidiabétique des biguanides.

- Bien que, in vitro, les biguanides augmentent la consommation de glucose au niveau de tissus totalement dépourvus d'insuline, et que chez l'animal rendu diabétique par l'alloxane ou pancréatectomie un certain nombre de travaux aient été positifs, la clinique reste en désaccord avec ces résultats. En effet, les biguanides se sont jusqu'à présent montrés inefficaces utilisés seuls, chez des malades insulino-prives, chez les diabétiques insulino-dépendants stricts et dans le diabète infantile sévère.

- En fait, pour STERNE, il n'y a là qu'une contradiction apparente car d'une part la consommation de glucose ne peut pas être considérée comme un véritable effet antidiabétique; d'autre part, on ne peut jamais être sûr que l'alloxane a détruit la totalité des îlots de Langerhans.

- Comme STERNE, BUTTERFIELD pense que les biguanides renforcent l'action de l'insuline, qu'elle soit endogène ou exogène.

II. ACTION DES BIGUANIDES SUR L'INSULINE-REACTIVATION ?

- Dans le diabète gras, où existe un hyperinsulinisme et où les biguanides ont une efficacité certaine, on constate qu'ils abaissent l'insulinémie.

- Les biguanides permettent donc de mieux utiliser l'insuline et s'opposent aux sulfamides hypoglycémiants qui stimulent le pancréas.

- On peut penser qu'ils facilitent l'utilisation de l'insuline. C'est qu'il existe au départ une diminution d'efficacité de l'hormone pancréatique objectivée par l'hyperinsulinémie.

Quel en est le mécanisme ? Insuline anormale ou facteur extrinsèque qui gêne la distribution de l'hormone ?

a) Insuline anormale

L'insuline est anormalement couplée à une protéine

- La théorie de la synalbumine de VALLANCE-OWEN émet l'hypothèse de l'existence de liaisons insulino-protidiques anormales = les biguanides rompraient ces liaisons anormales. Bien que, extrêmement séduisante, cette théorie n'a pas été confirmée.

b) Obstacle à la distribution de l'insuline

Ces théories sont très nombreuses et variées.

• Neutralisation d'anticorps anti-insuline

Certaines formes d'insulino-résistance d'origine immunologique sont corrigées par les biguanides; ils neutralisent alors les

anticorps responsables de l'inhibition de l'hormone pancréatique.

Augmentation de la sensibilité de l'organisme à l'insuline par les biguanides.

- Chez des animaux éviscérés et néphrectomisés, CREUTZFELDT et coll. obtiennent un effet hypoglycémiant avec la Silubine, inactive par elle-même, à laquelle on ajoute de très faibles doses d'insuline, trop petites pour être actives à elles seules.
- De même, chez les diabétiques insulino-dépendants, l'association de biguanides entraîne très fréquemment une diminution de la dose d'insuline.
- Pourtant, l'étude des réactions de l'organisme à l'insuline avec ou sans biguanide n'a pas montré de résultats très nets (surcharge glucosée, épreuve insuline-glucose, épreuve au glucagon).

Un résultat néanmoins mérite un intérêt tout particulier : il concerne le coefficient d'assimilation glucidique K. Chez tous les diabétiques, ce coefficient est abaissé : or, cette valeur pathologique est corrigée par deux thérapeutiques antidiabétiques : l'insuline et le diméthylbiguanide. Comme l'a montré BOUAZIZ dans sa thèse se référant aux travaux du Professeur BERNIER, il s'agit d'une "correction de type insulinique, retrouvée dans tous les types de diabète avec le diméthylbiguanide" ; la phényléthylbiguanide n'apportant aucune modification (FAJANS - CZYZYK - BOUAZIZ).

- Ces résultats sont confirmés par les travaux plus récents d'IRSIGLER, chez des obèses sous diméthylbiguanide.
- VERMEULEN fait les mêmes constatations chez des obèses non diabétiques, mais les sujets traités ont maigri, ce qui rend discutable la valeur de l'élévation de K puisque l'amaigrissement, à lui seul, peut produire le même effet.
- BERGER, par contre, ne trouve aucune modification de K sous biguanides.

D'autres théories sont encore énoncées :

- . Allongement de la durée de vie de l'insuline dans l'organisme.
Cette hypothèse découle d'expériences faites par WILLIAMS et coll. avec de l'insuline radio-active I_{131} in vitro.
Cependant, in vivo, la phényléthylbiguanide n'a aucun effet inhibiteur sur la dégradation de l'insuline marquée.
 - . Amélioration du passage de l'insuline vers les tissus sous l'influence des biguanides.
 - Ces difficultés de passage pourraient être liées à des anomalies de construction des membranes cellulaires. Les expériences de cathétérisme artério-veineux de l'avant-bras entreprises par BUTERFIELD avec une insuline radio-active ont montré une amélioration de la pénétration de l'insuline dans le tissu musculaire sous l'effet des biguanides.
 - BECKMANN suppose que la difficulté de passage du glucose et de l'insuline à travers la membrane cellulaire résulte d'une anomalie des transporteurs qui, normalement se chargent de véhiculer ces molécules vers la cellule. Le rôle des biguanides serait, selon lui, de régler l'affinité du glucose au porteur.
- c) Anomalie du système enzymatique de la glycolyse. C'est une hypothèse énoncée par le Professeur BOUR, qu'aucune recherche n'a encore étayée.

A côté de l'effet antidiabétique des biguanides, d'autres effets sont intéressants : l'effet antilipidogène, effet anorexiant qui peuvent expliquer l'action sur le poids entraînée par les biguanides.

2°. - EFFET ANTILIPIDOGENE

" L'action antilipidogène des biguanides se dégage de recherches récentes et s'oppose aux effets prolipidogènes de l'insuline et des sulfamides hypoglycémiants." (PERRAULT et KLOTZ , 1964).

- . Le diabète sucré, admis comme trouble du métabolisme des hydrates de carbone comporte également des perturbations lipidiques que traduisent - l'élévation du cholestérol, habituelle
 - dans le diabète gras
 - l'hypertriglycérémie
 - et peut-être l'obésité = à moins que celle-ci ne soit la maladie originelle
- . Les biguanides corrigent le trouble glucidique du diabète.
- . Le fait qu'un amaigrissement ou une absence de prise de poids soit constaté généralement chez des obèses diabétiques traités par ces dérivés tend à prouver qu'ils agissent également au niveau lipidique .
- BECKMANN constate in vivo une diminution du taux des triglycérides dans le sérum de sujets traités par des dérivés biguanidiques.
- Opérant sur des rats à l'aide d'acide palmitique marqué, LONGCOPE et WILLIAMS observent une diminution des di- et mono-glycérides. L'importance de cette baisse dépend de la concentration en phenformin.
- De même, SCHWARTZ et coll. montrent que la phenformin provoque une baisse de 40 % des triglycérides chez 60 diabétiques traités antérieurement par le régime, le tolbutamide ou non traités.

- MAC DONALD note la réduction de la synthèse du cholestérol. De très nombreuses observations récentes confirment l'action positive des biguanides sur le cholestérol et habituellement sur les triglycérides (FELIX et FREYRIA - IRSIGLER - BECKMANN - SAILER). Par contre, l'effet sur les acides gras libres est très discuté. Souvent, on signale cependant une augmentation de leur taux plasmatique.

A ces constations s'ajoutent des études faites in vitro et des résultats cliniques. In vitro, on obtient une inhibition de la lipogénèse avec des concentrations élevées de biguanides. Et en clinique, on constate que sous biguanide, les diabétiques obèses perdent du poids ou n'en prennent pas, alors qu'avec les sulfamides ils ont tendance à grossir (PEDERSEN - CLARKE et DUNCAN).

Le mécanisme propre de cette action antilipidogène est fort problématique.

- SADOW a émis l'hypothèse que la phenformin agirait sur la voie du métabolisme hydrocarboné dans le tissu adipeux. Dans ce tissu, la voie des pentoses constitue la voie préférentielle de la glycolyse, et fournit ainsi l'énergie nécessaire à la lipogénèse, sous forme de T.P.N. Les biguanides détourneraient cette utilisation du glucose au profit de la voie du D.P.N. et du lactate.
- DITSCHUNEIT pense que l'effet des biguanides sur le tissu graisseux résulte moins d'une action directe du biguanide que d'un effet inhibiteur sur l'hormone lipogénique, l'insuline. Pour cet auteur, les biguanides empêchent l'insuline de construire des graisses.

3°.- EFFET ANOREXIANT

- L'action anorexiant des biguanides a été soulignée par PATEL et STOWERS en 1964, à l'occasion du traitement de diabétiques obèses par la phenformin.

L'anorexie a été retrouvée chez presque tous les malades. Ces auteurs estiment que c'est la prescription du biguanide qui détermine cet effet, lorsqu'il est prescrit à une dose juste suffisante pour ne pas entraîner d'effets secondaires gastro-intestinaux. (Il faut préciser que la moitié des malades recevaient l'association sulfamide hypoglycémiant - phenformin).

- Une action anorexiant est constatée également par PERRAULT et KLOTZ (1964) à la consultation de l'hôpital Saint-Antoine. Ils affirment que l'effet sur l'appétit est au moins égal à celui des anorexiants habituels.

Par contre,

- dans le rapport d'expérimentation de MEHROTRA et YOUNG (1967) l'anorexie n'est reconnue que par 10 malades sur 60 soumis à un traitement par la metformin. Aucune liaison avec les effets secondaires gastro-intestinaux n'a été constatée.

De même,

- CLARKE et DUNCAN comparant les effets du chlorpropamide et du metformin sur le poids de diabétiques non équilibrés notent qu'une réduction d'appétit ou des nausées ont été ressenties par un tiers des malades traités et qu'en fait la symptomatologie était très modérée et transitoire (quelques jours à une ou deux semaines).
- Beaucoup plus enthousiaste est la conclusion de FELIX et FREYRIA (1970). Ces auteurs obtiennent de façon habituelle un effet anorexigène avec le diméthylbiguanide retard : effet surtout remarqué chez de gros mangeurs traités pour la première fois. Ils soulignent que cette action sur l'appétit n'est pas liée à des phénomènes d'intolérance digestive.

La responsabilité de l'anorexie dans la détermination de l'amaigrissement est discutée par ces auteurs. PATEL et STOWERS pensent qu'elle est la cause principale de la perte de poids; par contre, MEHROTRA et YOUNG obtiennent un amaigrissement chez la plupart de leurs malades sans qu'il y ait eu perte de l'appétit, ce que constatent également CLARKE et DUNCAN.

Tous reconnaissent par contre, que les biguanides peuvent déterminer des troubles gastro-intestinaux. Les fréquences de ces troubles méritent d'être citées, car leur extrême variabilité conduit à la réflexion.

2 % pour POTTON avec le Glucophage Retard, 31 % pour TARTINVILLE avec la même drogue dont 18,25 % avec arrêt du traitement, 15 % pour MEHROTRA et YOUNG avec le Glucophage, 13,3 % pour FELIX et FREYRIA, 13,2 % pour STERNE dont 2,8 % de troubles gênants (sur 3 189 cas observés).

Mais la plupart des auteurs estiment qu'il n'y a pas de corrélation entre la réponse pondérale et les effets gastro-intestinaux déterminés par les biguanides.

S'ajoutant aux précédents effets des biguanides, un phénomène a attiré l'attention depuis quelques années : c'est le phénomène de fibrinolyse.

4°.- EFFET FIBRINOLYTIQUE

- Il a été suggéré par FEARNLEY et CHAKRABARTI.
Chez des malades non diabétiques, atteints d'affections ischémiques du coeur et des membres inférieurs et présentant une activité fibrinolytique diminuée, le traitement par le phenformin a provoqué une amélioration sensible et durable du trouble sanguin dans la plupart des cas.
- MOONEY rapporte chez un jeune diabétique tuberculeux recevant 12 à 15 g de PAS par jour, une amélioration inespérée de l'acuité visuelle.
- BUTTERFIELD enfin relate deux cas de rétinopathie diabétique ayant réagi favorablement à la médication biguanidique.

o

o

o

Au total,

bien que le mécanisme d'action des biguanides reste encore une incertitude malgré 12 ans d'essais cliniques et expérimentaux, leurs effets antidiabétiques, anorexiant et antilipidogène en font une arme de choix dans la lutte contre le diabète de la maturité.

3ème partie : ETUDE CLINIQUE

1°.- PROTOCOLE D'ETUDE

Cette étude résulte du dépouillement de 300 dossiers d'une consultation de diabétologie d'un hôpital parisien du 20ème arrondissement (centre de la Croix Saint-Simon).

A. LES MALADES : Choix - Groupes :

- Il s'agit uniquement de malades de consultation externe.
- Les dossiers retenus sont ceux de 45 malades pris parmi le tout-venant. Nous avons exigé les éléments suivants :
 - . Données thérapeutiques comportant
 - ° régime et antidiabétiques oraux
 - Type Doses
 - . Caractères morphologiques
 - ° taille et poids du malade
 - . Diabète
 - ° ancienneté
 - ° hérédité
 - ° complications dégénératives
 - . Contrôles biologiques réguliers et consultations ayant lieu à intervalles réguliers
- Les caractères généraux sont les suivants :
 - . Malades de la "cinquantaine" :
 - 40 ont entre 50 et 85 ans
 - 5 ont moins de 50 ans
 - . Diabète d'ancienneté variable : quelques semaines à 25 ans
 - . Avec ou sans complications dégénératives : 31 en ont
 - . Diabète s'accompagnant d'obésité au début du traitement que nous envisageons :
 - 33 sont obèses
 - 6 ont un poids idéal ou sont maigres
 - 6 ont un poids légèrement supérieur au poids idéal.
- Le poids idéal est calculé d'après la formule de LORENZ

$$Pi = 50 \text{ kg} + \frac{3 (\text{Taille en cm} - 150)}{4}$$

- Sont considérés comme obèses, ceux dont le poids dépasse de 10 % le poids idéal.

Tous ont été obèses à un moment de leur vie.

- Parmi ces malades, 18 n'ont reçu aucune thérapeutique, les autres ont déjà eu un traitement, y compris l'insuline.
- Ces malades sont répartis en trois groupes :

- 1er groupe :
 - . Diabétiques aux BIGUANIDES 11 malades
 - . Ils sont tous obèses
 - . Deux d'entre eux seront traités une première fois.
Puis le traitement interrompu (régime seul) ou modifié (sulfamides) sera ensuite repris. Nous tiendrons compte de ces deux périodes thérapeutiques biguanidiques dans nos résultats.
- 2ème groupe :
 - . Diabétiques aux SULFAMIDES 17 malades
 - . 10 sont obèses
- 3ème groupe :
 - . Diabétiques recevant l'association
BIGUANIDE + SULFAMIDE 17 malades
 - . 12 sont obèses

B. DIETETIQUE

- Outre le régime, des conseils de diététique sont données aux malades
- Le régime comprend :
 - . Restriction calorique globale chez les obèses
 - . Restriction glucidique variable en fonction du type de diabète et du poids.
 - . Ration glucidique variant de 120 à 180 g/j
En moyenne 150 g/j

- Dans cette étude faite sur des malades de consultations, il a été évidemment impossible de s'assurer que le régime prescrit a été effectivement suivi, mais on a considéré que cette incertitude était commune aux différents groupes de malades ce qui réduit les risques d'erreur.

C. NATURE du TRAITEMENT

- Biguanides
 - . phényléthylbiguanide Insoral 2 malades -2c/j
 - . diméthylbiguanide Glucophage 9 malades -2 à 3 c/j
- Sulfamides
 - . tolbutamide Dolipol 12 malades
 - . carbutamide Glucidoral 1 malade
 - . ou l'un de ces hypoglycémiants, puis l'autre, à doses variables au cours du traitement de 1/2 à 2 à 3 c/j pour le Dolipol, 2 c/j max. pour Glucidoral
- Association Biguanide + Sulfamide
 - . ont été utilisés en associations diverses
 - Insoral (3 c/j max) Dolipol 3 c/j Max
 - Glucophage (4 c/j max) Glucidoral 4 c/j -
 - Diabinèse 2 c/j -
- Durée du traitement : variable
 - . Inférieure à 9 mois 3
 - . Entre 9 mois et 1 an 4
 - . Supérieure à 1 an 40 (jusqu'à 4 ans 1/2)

2 malades auront deux prescriptions successives entrecoupées par une pause où le traitement sera modifié (Ex : traitement par Glucophage pendant 3 ans - Interruption pendant 6 mois avec Dolipol, mais intolérance - Reprise du Glucophage).

Donc 47 périodes thérapeutiques.

D. MODE D'APPRECIATION des RESULTATS

a) Détermination du poids. Degré d'obésité.

- Les malades sont pesés déshabillés à chaque consultation
- Le poids idéal est calculé à partir de la formule de LORENZ et l'on considère comme obèses ceux qui ont un poids supérieur de 10 % au poids idéal.

b) Surveillance du poids

- Les malades sont vus tous les mois, pendant 3 mois, à partir de leur première consultation, puis convoqués tous les 3 mois lorsqu'ils sont correctement équilibrés.
- Le poids des malades retenus dans cette étude ont été relevés au début du traitement, après 6 mois de traitement, après une durée correspondant à toute la durée de l'observation :
- Dans le groupe I (Biguanides) il nous a semblé utile de relever le poids après 3 mois de traitement.
- On tient compte à chaque fois

. de la qualité de l'équilibre obtenu

bon	si glycémie	< 1,20 g/l
moyen	-----	< 1,80 g/l
médiocre	-----	> 1,80 g/l

. des troubles digestifs. Tolérance de la thérapeutique,
la nature des troubles déterminés a été notée.

Groupe I - BIGUANIDES

Obs. n° 1. M. Fernand J., 60 ans, diabétique depuis l'âge de 52 ans, 97 kg, 1,71 m
Reçoit d'abord Glucidoral, puis 3 c/j Glucophage.

<u>Constatations</u> :	Equilibre :	<u>moyen</u>	
	Poids :	perte de 3,500 kg au bout d'1 mois 1/2,	
		puis reprise.	
	1 an de traitement		même poids
	4 ans 1/2		- 2 kg

Obs. n°2 Mme. Raymonde C., 57 ans, 77 kg pour 1,50 m.
Reçoit Glucophage dès la 1ère consultation : 2 c/j

<u>Constatations</u> :	Equilibre :	<u>bon</u>	
	Poids :	3 mois	- 2 kg
		6 mois	- 6 kg
		1 an 1/2	- 10 kg, 100

Obs. n° 3 M. Robert S. diabétique depuis 7 ans, 65 ans, 89 kg - 1,68 m
Reçoit Glucophage 2 puis 3 c/j après traitement antérieur non connu.

<u>Constatations</u> :	Equilibre :	<u>moyen</u>	
	Poids :	3 mois	même poids
		6 mois	+ 1 kg
		10 mois	+ 2 kg

Obs. n° 4 Mme. Josiane B., 30 ans, diabétique depuis 3 ans, 70 kg - 1,58 m
Traitée initialement par une association Diabinèse + Insoral, elle omet
suivre son régime et le traitement, puis a tout arrêté :
Mise ensuite à Insoral 3 c/j. Elle suit très mal son régime +++

<u>Constatations</u> :	Equilibre :	<u>médiocre</u>	
	Poids :	3 mois	?
		1 an	- 0,500 kg
		14 mois	- 2 kg

Obs. n° 5 Mme. Eva A. 85 ans, diabétique depuis 9 ans, 70 kg - 1,53 m
Reçoit après un essai de régime seul très mal suivi : Glucophage

1. <u>Constatations</u> :	Equilibre :	<u>T. Bon</u>	
	Poids :	1 mois	- 2,500 kg
		6 mois	- 2,500 kg
		3 ans	- 2,500 kg

Comme elle est très bien équilibrée avec 1/2 c de Glucophage, 2 fois/j
on essaie le Dolipol. Elle reprend du poids, présente fringale et malaises.
Au bout de 6 mois, on reprend le Glucophage 1/2 c x 2/j.

II. <u>Constatations</u> : Equilibre :		<u>Moyen</u>	
Poids	:	3 mois	même poids
		6 mois	- 1 kg
		1 an 1/2	- 2 kg

Obs. N° 6 Mme Angèle C-R. 64 ans, diabétique depuis 3 ans, 85 kg, 1,61 m.
Reçoit d'abord Dolipol qu'elle supporte mal. D'autre part, elle prend du poids. On prescrit Glucophage 3 c/j.

<u>Constatations</u> : Equilibre :		<u>Médiocre</u>	
Poids	:	3 mois	0;500 kg
		6 mois	+ 1 kg
		1 an	+ 2 kg

Obs. n° 7 Mme. Noelle C. 51 ans. diabétique depuis 3 ans, 63 kg pour 1,51 m.
Reçoit d'abord Insoral; mais le traitement doit être interrompu au bout de 3 mois pour brûlure d'estomac.

<u>Constatations</u> : Equilibre :		<u>Moyen</u>	
Poids	:	3 mois	- 4,500 kg

Obs. n° 8 M. Pierre-René O. 65 ans, diabétique depuis 6 ans, 87 kg, 1,65
Reçoit d'abord Dolipol mais grossit.
D'où changement pour Glucophage 2 puis 3 c/j

<u>Constatations</u> : Equilibre :		<u>Moyen</u> puis <u>Bon</u> avec 3 c/j	
Poids	:	3 mois	- 2 kg
		6 mois	- 2,5 kg
		2 ans	- 12 kg

Obs. n° 9 Mme. Léonie B. 68 ans, diabétique depuis 6 ans, 88 kg pour 1,58 m

<u>Constatations</u> : Avec Glucophage			
Equilibre :		<u>T. bon</u>	
Poids	:	3 mois	- 4 kg
		6 mois	- 3,500
		11 mois	- 1 kg

Brûlures d'estomac entraînant l'arrêt du traitement. La malade grossit.

Obs. n° 10 M. Raymond D. 52 ans. diabétique depuis 9 ans. 85 kg pour 1,70 m
Diabète d'abord insuliné, puis Glucophage 2 c/j

<u>Constatations</u> : Equilibre :		<u>Bon</u>	
Poids	:	1 mois	- 2 kg
		6 mois	- 1 kg
		1 an 1/2	+ 6,500

Obs. n° 11 M. Paul M. 65 ans, diabétique depuis 4 ans, 85 kg pour 1,68 m
Reçoit Glucophage 3 c/j après plusieurs années de régime seul.

<u>Constatations</u> :	Equilibre :	<u>Moyen</u>	
	Poids :	3 mois	- 4 kg
		6 mois	- 4 kg

Mais une diarrhée importante fait cesser le Glucophage. Le Dolipol le remplacera pendant 6 mois, le malade reprend du poids. A nouveau Glucophage est prescrit 3 c/j

<u>Constatations</u> :	Equilibre :	<u>Moyen</u>	
	Poids :	3 mois	même poids
		10 mois	+ 3 kg
		1 an 1/2	+ 5 kg

Groupe II - SULFAMIDES

Obs. n° 12 M. Omalah A. 69 ans, diabétique depuis 12 ans, 67 kg pour 1,74 m.
Après plusieurs prescriptions que le malade suit plus ou moins bien, on donne Dolipol puis Glucidoral.

<u>Constatations</u> :	Equilibre :	<u>Moyen</u>	
	Poids :	6 mois	+ 3 kg
		3 ans	+ 3 kg

Le malade suit très mal son régime.

Obs. n° 13 M. Camille M. 71 ans, diabétique depuis 7 ans, 60 kg pour 1,62 m.
Reçoit Dolipol dès le début.

<u>Constatations</u> :	Equilibre :	<u>Moyen</u>	
	Poids :	6 mois	- 7 kg 500
		4 ans	+ 1 kg 500

Obs. n° 14 M. Roger V. 67 ans, diabétique depuis 4 ans, 81 kg 500 pour 1,70 m
Reçoit du Dolipol dès la découverte du diabète.

<u>Constatations</u> :	Equilibre :	<u>Bon</u>	
	Poids :	6 mois	- 13 kg 500
		4 ans	- 5 kg

Obs. n° 15 M. Lucien V. 58 ans; diabétique depuis un an, 80 kg pour 1,70 m
Reçoit Glucidoral dès la découverte du diabète.

<u>Constatations</u> :	Equilibre :	<u>Moyen</u>	
	Poids :	6 mois	+ 2 kg
		1 an	+ 3 kg

Puis le diabète tend à ne plus être équilibré : on prescrit du Glucophage.

Obs. n° 16 Mme. Madeleine R. 69 ans, diabétique depuis 4 ans, 71 kg pour 1,60 m
Reçoit Dolipol dès le début du traitement.

<u>Constatations</u> :	Equilibre :	<u>Bon</u>	
	Poids :	6 mois	- 4 kg
		4 ans	- 6 kg

Obs. n° 17 Mme. Louise D. 66 ans, diabétique depuis 2 ans, 75 kg pour 1,63 m
Reçoit dès la découverte du diabète un sulfamide hypoglycémiant.
On adjoint du Cléofil.

<u>Constatations</u> :	Equilibre :	<u>Moyen</u>	
	Poids :	6 mois	+ 3 kg
		1 an 1/2	+ 3 kg 500

Obs. n° 18 Mme. Marie D. 74 ans, diabétique depuis 5 ans, 85 kg pour 1,65 m
Reçoit du Dolipol 1 c/j

<u>Constatations</u> :	Equilibre :	<u>T. Bon</u>	
	Poids :	6 mois	- 6 kg
		4 ans 1/2	+ 1 kg 500

Obs. n° 19 M. Jules L. 73 ans, diabétique depuis 4 ans, 63 kg 500 pour 1,70 m.
Prend du Dolipol 3 c/j puis 1/2 x 2

<u>Constatations</u> :	Equilibre :	<u>Moyen</u>	
	Poids :	6 mois	- 2 kg 500
		2 ans	même poids qu'au début.

Obs. n° 20 M. Marcel G. 72 ans, diabétique depuis 10 ans, 72 kg pour 1,65 m
Traité par Glucidoral puis régime seul, le malade reçoit ensuite du Dolipol 1 c/j

<u>Constatations</u> :	Equilibre :	<u>Moyen</u>	
	Poids :	6 mois	même poids
		2 ans	+ 2 kg

Obs. n° 21 M. Raymond C. 55 ans, diabétique depuis 7 ans, 63 kg, 164 m
Il a reçu Glucidoral pendant 8 jours, puis a tout arrêté. Plus tard, il est mis au Dolipol 1/2 c x 2 puis 2 c/j

<u>Constatations</u> :	Equilibre :	<u>Moyen</u>	
	Poids :	6 mois	- 1 kg
		3 ans 1/2	+ 1 kg 500

Obs. n° 22 M. Paul G. 80 ans, diabétique depuis 17 ans, 67 kg pour 1,64 m
Diabinese puis Dolipol (2 ans) et Glucidoral enfin 2 c/j.

<u>Constatations</u> :	Equilibre :	<u>Médiocre</u>	
	Poids :	6 mois	même poids
		3 ans 1/2	même poids

le régime est très mal suivi,
le poids est très stable cependant.

Obs. n° 23 Mme. Henriette G. 75 ans, diabétique depuis 4 ans, 72 kg pour 1,65
Reçoit Dolipol 3 c/j puis progressivement 1/2 c/j.

<u>Constatations</u> :	Equilibre :	<u>T. Bon</u>	
	Poids :	6 mois	+ 3 kg
		4 ans	+ 5 kg

Obs. n° 24 M. Gustave P. 80 ans, diabétique depuis 3 ans, 66 kg pour 1,65 m
Dolipol 3 c/j puis 2

<u>Constatations</u> :	Equilibre :	<u>T. Bon</u>	
	Poids :	6 mois	même poids
		2 ans 1/2	même poids

Obs. n° 25 M. Charles B. 75 ans, diabétique depuis 4 ans, éthylique. 74 kg, 1,62 m.
Reçoit Dolipol 3c/j puis 2.

<u>Constatations</u> :	Equilibre :	<u>Moyen</u>	
	Poids :	6 mois	- 5 kg 500
		4 ans	- 2 kg

Obs. n° 26 Mme. Hélène D. 58 ans, diabétique depuis 4 ans, 58 kg pour 1,60 m.
Régime seul puis Dolipol

<u>Constatations</u> :	Equilibre :	<u>Moyen</u>	
	Poids :	6 mois	même poids
		2 ans	même poids

Obs. n° 27 Mme. Julienne C. 78 ans, diabétique depuis 18 ans, 63 kg, 1,58 m
Régime seul, puis Dolipol 1/2 c x 3

<u>Constatations</u> :	Equilibre :	<u>Médiocre</u>	
	Poids :	6 mois	même poids

La malade est opérée d'un oeil et son traitement est ensuite modifié.

Obs. n° 28 M. Adolphe K. 80 ans, diabétique depuis 5 ans, 72 kg pour 1,74 m
Reçoit Glucidoral puis Dolipol

<u>Constatations</u> :	Equilibre :	<u>T. Bon</u>	
	Poids :	6 mois	même poids
		3 ans 1/2	même poids

Groupe III. BIGUANIDE + SULFAMIDE

Obs. n° 29 M. Robert L. 60 ans, diabétique depuis 9 ans, 91 kg pour 1,74 m.
Reçoit après des sulfamides puis régime seul, Diabinèse + Insoral

<u>Constatations</u> :	Equilibre :	<u>Moyen</u>	
	Poids :	6 mois	+ 2 kg
		2 ans 1/2	même poids

Alternance de diarrhée et constipation pendant plusieurs mois après le début du traitement.

Obs. n° 30 Mme. Odette M. 54 ans, diabétique depuis 5 ans, 54 kg pour 1,56 m
Reçoit Glucidoral après essai de régime seul. Puis prescription d'une association (successivement Dolipol + Glucophage - Diabinèse + Glucophage - Diabinèse + Insoral)

<u>Constatations</u> :	Equilibre :	<u>Moyen</u>	
	Poids :	6 mois	+ 3 kg
		3 ans 1/2	+ 7 kg 500

Incidents de thérapeutique - effet antabuse - diarrhée - nausées

Obs. n° 31 Mme. Conception M. 70 ans, diabétique depuis 15 ans, 71 kg pour 1,60 m.
A reçu de l'insuline pendant 13 ans. Puis Glucophage (6 mois). Arrêt du traitement et Diabinèse₂ + Glucophage₂ après 1 an 1/2.

<u>Constatations</u> :	Equilibre :	<u>Moyen</u>	
	Poids :	6 mois	+ 10 kg
		9 mois	+ 9 kg

Obs. n° 32 Mme. Louise Le C. 60 ans, diabétique depuis 11 ans, 85 kg - 1,60 m
Reçoit d'abord Glucidoral. Puis Diabinèse₂ + Glucophage₃

<u>Constatations</u> :	Equilibre :	<u>Bon</u>	
	Poids :	6 mois	même poids
		1 an	même poids

Obs. n° 33 Mme. Suzanne H. 45 ans, diabétique depuis 8 ans. 55 kg - 1,60 m
Reçoit après divers changement de thérapeutique Dolipol + Glucophage puis Diabinèse₂ + Glucophage₃

<u>Constatations</u> :	Equilibre :	<u>Moyen</u>	
	Poids :	6 mois	+ 8 kg
		3 ans	+ 4 kg 500

Diarrhée avec Dolipol + Glucophage

Obs. n° 34 M. Tédio G. 64 ans, diabétique depuis 9 ans, 79 kg - 1,60 m.
Reçoit Glucidoral₂ + Insoral₂ puis Diabinèse₂ + Insoral₂

<u>Constatactions</u> :	Equilibre :	<u>Médiocre</u>	
	Poids :	6 mois	- 1 kg
		1 an	+ 1 kg

Crampes épigastriques post-prandiales avec Insoral + Glucidoral, mais antécédents de gastroentérostomie.

Obs. n° 35 M. Pierre S. 58 ans, diabétique depuis 8 ans, 90 kg - 1,70 m.
Traité d'abord par Insuline, puis Insuline + hypoglycémiant oral.
Ensuite il reçoit : Glucidoral₂ + Insoral₂

<u>Constatactions</u> :	Equilibre :	<u>Moyen</u>	
	Poids :	6 mois	- 5 kg
		1 an	- 4 kg 500

Obs. n° 36 M. Roger D. 60 ans, diabétique depuis 25 ans, 85 kg - 1,64 m.
Insuline pendant 21 ans. Puis reçoit une association Dolipol₃ + Glucophage₃ et ensuite Diabinèse₂ + Glucophage₃.

<u>Constatactions</u> :	Equilibre :	<u>Moyen</u>	
	Poids :	6 mois	+ 5 kg
		3 ans 1/2	+ 13 kg

Diarrhée post-prandiale avec Glucophage + Diabinèse.
Effet antabuse avec le même traitement.

Obs. n° 37 M. Roger B. 58 ans, diabétique depuis 15 ans, 71 kg pour 1,71 m.
Reçoit d'abord Glucidoral puis une association Diabinèse-Insoral, puis Glucidoral + Insoral.

<u>Constatactions</u> :	Equilibre :	<u>Moyen</u>	
	Poids :	6 mois	3 kg
		2 ans 1/2	même poids qu'au début du traitement

Il suit très mal son régime.

Obs. n° 38 M. Georges C-R. 61 ans, diabétique depuis 18 ans, 76 kg pour 1,70 m.
Régime seul, puis Dolipol.
Après un arrêt des consultations, le malade revient : on prescrit Glucidoral₁ + Insoral₃.

<u>Constatactions</u> :	Equilibre :	<u>Moyen</u>	
	Poids :	6 mois	- 1 kg
		2 ans	- 1 kg

Diarrhée.

Obs. n° 39 Mme. Armandine T. 59 ans, diabétique depuis 4 ans, 75 kg pour 1,57 m
Reçoit d'abord Dolipol, puis Dolipol₃ + Glucophage₃ et plus tard Glucidoral + Glucophage

<u>Constatactions</u> :	Equilibre :	<u>Moyen</u>	
	Poids :	6 mois	+ 2 kg
		2 ans	même poids qu'au début

Obs. n° 40 Mme. Léocadia R. 48 ans, diabétique depuis 1 an, 76 kg pour 1,60 m.
Reçoit Glucophage₃ + Diabinèse₂, puis Glucophage + Dolipol₃.

<u>Constatations</u> :	Equilibre :	Médiocre	
	Poids :	6 mois	même poids

Le traitement est ensuite modifié.

Bouffées de chaleur avec diarrhée.

Obs. n° 41 M. André V. 46 ans, diabétique depuis 5 ans, 109 kg 500 pour 1,80 m.
Reçoit d'abord du Glucophage puis Glucidoral₁ + Glucophage₃.

<u>Constatations</u> :	Equilibre :	Médiocre	
	Poids :	6 mois	+ 8 kg
		9 mois	+ 6 kg

Obs. n° 42 M. François S. 60 ans, diabétique depuis 7 ans, 58 kg pour 1,55 m.
Reçoit l'association Diabinèse₂ + Glucophage₃.

<u>Constatations</u> :	Equilibre :	Médiocre	
	Poids :	6 mois	même poids
		1 an 1/2	- 1 kg

A perdu jusqu'à 3 kg.

Obs. n° 43 M. Louis V. 59 ans, diabétique depuis 5 ans, 64 kg pour 1,65 m.
Reçoit Glucidoral₄ + Glucophage₃, puis Diabinèse₂ 1/2 + Glucophage₄.

<u>Constatations</u> :	Equilibre :	Moyen	
	Poids :	6 mois	+ 4 kg
		1 an	+ 6 kg

Obs. n° 44 Mme. Elisa P., 75 ans, diabétique depuis 13 ans. 87 kg pour 1,65 m.
Après régime seul, puis Glucidoral, on prescrit Glucidoral₂ + Insoral₂, puis Diabinèse₂ + Insoral₂.

<u>Constatations</u> :	Equilibre :	Médiocre	
	Poids :	6 mois	- 5 kg
		2 ans	même poids

Obs. n° 45 M. Fernand J. 62 ans, diabétique depuis 10 ans, 95 kg pour 1,71 m.
A reçu Glucidoral puis Glucophage (4 ans 1/2). Il fait également partie du groupe I de notre classification.
Ensuite on prescrit Glucidoral₂ + Glucophage₂.

<u>Constatations</u> :	Equilibre :	Moyen	
	Poids :	6 mois	+ 1 kg 500
		1 an	+ 1 kg 500

3°. - CONSTATATIONS

A. VARIATIONS DE POIDS

a) Au bout de 3 mois de traitement

Groupe I (Biguanides seuls)

75 % des malades ont maigri

25 % ont gardé le même poids

0 Aucun n'a grossi

b) Au bout de 6 mois de traitement

Groupe I	<u>ont maigri</u>	72,7 %
	<u>ont grossi</u>	27,3 %

Groupe II (sulfamides)	<u>ont maigri</u>	41,3 %
	<u>ont grossi</u>	23,55 %
	<u>même poids</u>	35,15 %

Groupe III (association)	<u>ont maigri</u>	29,4 %
	<u>ont grossi</u>	52,9 %
	<u>même poids</u>	17,65 %

c) Au bout de plus de 9 mois de traitement

Groupe I	<u>ont maigri</u>	63,6 %
	<u>ont grossi</u>	36,3 %

Groupe II	<u>ont maigri</u>	18,7 %
	<u>ont grossi</u>	50 %

Groupe III	<u>ont maigri</u>	18,7 %
	<u>ont grossi</u>	50 %

Parmi les groupes II et III, tous les malades ne sont pas obèses. Si les résultats sont étudiés uniquement chez les diabétiques obèses, les chiffres restent très voisins.

Il est intéressant de signaler cependant quelques variations.

Groupe II (S.)	ont grossi :	6 mois	30 % (au lieu de 23,55 %)
	:	> 9 mois	55,6 % (---- 50 %)
Groupe III	ont grossi :	6 mois	52,9 % (même chiffre)
	:	> 9 mois	45,4 (50 %)

B. EFFETS GASTRO-INTESTINAUX

- Sur les 28 diabétiques qui ont reçu des biguanides seuls ou associés à un sulfamide, 9 ont présenté des troubles digestifs à type de diarrhée, nausées, gastralgies. Il s'agissait en général de troubles légers, n'ayant pas entraîné de suspension ou d'arrêt du traitement (sauf 2 cas). Ils cèdent après quelques temps.

- Sur ces 9 malades, 4 ont pris du poids après 6 mois de traitement (ils font partie du groupe III, traités par Biguanide + Sulfamide).

- L'effet anorexiant a été noté pour quelques malades qui le signalent spontanément.

C. ASPECTS PARTICULIERS

- Lorsqu'un biguanide a été prescrit comme première thérapeutique antidiabétique, il a toujours fait maigrir et cet amaigrissement a toujours été durable (5 cas).

Avec les sulfamides, sur 12 cas, où le sulfamide est la première thérapeutique antidiabétique, 6 ont maigri, 3 ont grossi, 3 ont gardé le même poids.

Avec l'association, un seul malade est dans ce cas, il garde le même poids.

Bien entendu, il est nécessaire de tenir compte de la mise au régime.

Mais,

- Dans un cas où la prescription du biguanide a été précédée de l'application du seul régime, la prise de la drogue a induit un amaigrissement durable.

- Dans aucun cas, l'amaigrissement n'a permis de retrouver le poids idéal.

Résultats en %

Totalité des DIABETIQUES

Durée	ont maigri			même poids			ont grossi		
	Big.	Sulf.	B + S	Big.	Sulf.	B + S	Big.	Sulf.	B + S
1 à 3 mois	75 %	-	-	25 %	-	-	0	-	-
6 mois	72,7	41,3	29,4	0	35,15	17,65	27,2	23,55	52,9
> 9 mois	63,6	18,7	18,7	0	31,3	31,3	36,3	50	50

Durée	ont maigri			même poids			ont grossi		
	Big.	Sulf.	B + S	Big.	Sulf.	B + S	Big.	Sulf.	B + S
6 mois	71,7	40	33,3	0	30	16,7	27,2	30	52,9
> 9 mois	63,6	22,2	18,2	0	22,2	36,4	36,3	55,6	43,4

Diabétiques OBESES

Caractères

.6 -

S. | Age : Poids
 | Sexe : ob

60 A : 97 kg
 M : ++

57 A : 77 kg
 F : ++

65 A : 89 kg
 M : ++

30st A : 70 kg
 F : +

85 A : 70,5 kg
 F : ++

64 A : 85 kg
 F : ++

51 A : 63 kg
 F : +

65 A : 87 kg
 M : -

Caractères

S. Age : Poids
e Sexe : ol

6 -

69 A : 67 k
M : ma

71 A : 60 k
M : P. i

67 A : 81,5
M : +

58 A : 80 k
M :

69 A : 71 k
F :

66 A : 75kg
F :

74 A : 85 k
F : +

73 A : 63,5
F :

72 A : 72 k
M :

Age : Poids
Sexe : O

58 A : 63 k
M : (

80 A : 67kg
M :

75 A : 72kg
F :

80 A : 66kg
M : (

75 A : 74 k
M :

58 A : 58kg
F : poi

73 A : 63kg
F :

80 A : 72kg
M : (

60 A : 91k
M

54 A : 54k
F

70 A : 71k
F

50 A : 85k
F

45 A : 55k
F

64 A : 79k
M

58 A : 90k
M

60	A	85k
M		

58	A	71k
----	---	-----

61	A	76k
M		

59	A	75k
F		

48	A	76
F		

Age . Poids.
Sexe : ob

46 A : 109,5k
M : ++

60 A : 58kg -
M : +
-

59 A : 65kg -
M : +
-

75 A : 87kg -
F : ++

62 A : 95kg -
M : ++

4ème partie : COMENTAIRES et CONCLUSIONS

COMMENTAIRES et CONCLUSIONS

1°.- Conclusions des Chiffres Précédents

- . La comparaison des trois groupes semble prouver que les biguanides font maigrir plus souvent que les sulfamides ou l'association biguanide - sulfamide.
- . L'amaigrissement est surtout net au début (trois premiers mois) ensuite l'effet est moins marqué.

2°.- Réserves

- . Les effets de l'association biguanide - sulfamide sont moins bons que ceux qu'on pouvait prévoir a priori; ils s'expliquent par le caractère du diabète des malades ainsi traités. Ce sont des diabètes plus sévères et plus difficiles à équilibrer où sulfamides et biguanides seuls ont déjà été essayés et ont conduit à un échec.
- . Le régime hypocalorique et hypoglucidique prescrit joue certainement un rôle dans les amaigrissements constatés, mais on peut considérer qu'il a été suivi de façon comparable par ces trois groupes de diabétiques appartenant à une population homogène. Ce même régime a abouti, selon la thérapeutique associée à des effets sur le poids, quelque peu différents.

3°.- Rapports avec l'Effet Anorexiant et Antilipidogène

- . La diminution de la ration calorique journalière entraînée par le régime ne semble donc pas uniquement responsable de la perte de poids : ceci est d'ailleurs confirmé par le fait que les biguanides appliqués après plusieurs mois de régime seul, peuvent encore induire un amaigrissement.

- L'anorexie peut avoir un rôle dans le processus, mais ne paraît pas être la cause principale de la perte de poids.
- Quant aux autres effets digestifs induits par les biguanides (nausées - diarrhée) ils ne peuvent être rendus responsables de l'amaigrissement et on peut penser avec PATEL et STOWERS et CLARKE et DUNCAN qu'il n'y a pas de corrélation entre la réponse pondérale et les troubles gastro-intestinaux.
- Régime et effet anorexiant des biguanides n'expliquent donc pas à eux seuls, l'effet constaté sur le poids.
- L'hypothèse du rôle actif des biguanides au niveau du métabolisme lipidique prend ainsi toute sa valeur.

EN CONCLUSION :

Nous avons l'impression que :

- les Biguanides aident à l'amaigrissement,
- que leur effet n'est pas toujours durable,
- qu'ils représentent un traitement de choix pour le diabétique obèse, mais que leur action sur l'amaigrissement ne dispense pas d'un régime bien suivi.

Vu le Président de Thèse :
Professeur P. RAMBERT

Vu le Doyen de la Faculté :
Professeur P. CASTAIGNE

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
R. MALLET

5ème partie : BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. ADEZATI L., PRANDO R.
Homéostasie lipidique dans le diabète, selon qu'il est traité par l'insuline ou par les hypoglycémifiants de synthèse.
Journées Ann. Diabétologie Hôtel-Dieu - Paris -1964 -177/185
2. ALBAHARY C., MARTIN S.
Les méfaits des antidiabétiques de synthèse.
Sem. Hôp. Thérap. 1960 - 36 - 607/609
3. AZERAD E.
Le traitement du diabète de l'adulte par le N N diméthylbiguanide.
Un. Méd. Canada - 1963 - 92 - 1251/59
4. BALASSE E., CONARD V.
Modification de la concentration plasmatique des acides gras (F.F.A.) en réponse à un accroissement d'assimilation glucidique.
Arch. Int. Pharmacodyn. 1964 - 151 - 150
5. BALASSE E.
Rôle du métabolisme glucidique dans la régulation des acides gras libres plasmatiques.
Journ. Ann. Diab. Paris 1966. Ed. Méd. Flammarion - p. 13
6. BECKMANN R.
The mechanism of action of the biguanides.
Germain Med. Monthly - 1966 - n° 3 - 107/112
7. BIRD L., BANYASZ T., KOVACS M.B., BAJOR M.
Die Wirkung des Phenyläthylbiguanids auf die Glucoseresorption.
Klin. Wschr. 1961 - 39 - 760/762
8. BOUIN R.
Contribution à l'étude du diméthylbiguanide (LA 6023) dans la thérapeutique du diabète sucré.
Thèse de Doctorat en Médecine - Bordeaux 1959

9. BOUAZIZ Ph. J.
Apport à l'étude de l'épreuve d'H.G.P. par voie veineuse sous
thérapeutique antidiabétique.
Thèse de Doctorat en Médecine - Paris 1966
10. BOULET P., MIROUZE J., Mlle. SCHMOUKER Y.
Intérêt du diméthylbiguanide dans le traitement du diabète sucré.
Presse Médicale - 1960 - 68 - 2123/26
11. BOUR H.
Etiopathogénie du diabète sucré.
Revue du Praticien - 1968 - XVIII - 3679/90
12. BUTTERFIELD W.J.H.
 1. Traitement moderne du diabète.
Presse Médicale - Janv. 1961 - 69
 2. Métabolisme et action physiopathologique des biguanides.
Journ. Ann. Diab. Paris 1964 - Ed. Méd. Flammarion.
 3.
Metabolism - 1964 - 13 - 791
13. BUTTERFIELD W.J.H., WHICHELOW M.J.
The hypoglycemic action of Phenformin.
Effect of Phenformin on glucose metabolism in peripheral tissues.
Diabetes - 1962 - 11 - 281/286
14. BUTTERFIELD J., FRY I.K., HOLLING E.
Effects of Insulin, tolbutamid and Phenethylbiguanide on peripheral
glucose uptake in man.
Diabetes - 1958 - 7 - 449/54
15. CANIVET J.
La médication orale du diabète sucré.
Cah. Coll. méd. Hôp. Paris - 1962
16. CLARKE B.F., DUNCAN L.J.P.
Comparison of chlorpropamide and metformin treatment on weight
and blood-glucose of uncontrolled diabetics.
Lancet - 1968 - 1 - 123/126

17. CODACCIONI J.L.
Où en est le traitement oral du diabète ?
Sem. Hôp. Thér. - 1967 - 43 - 394/396
18. COHEN Y., COSTEROUSSÉ O.
Etude expérimentale du métabolisme du diméthylbiguanide marqué au carbone 14.
IV^e Congr. Féd. intern. Diab. Genève 1961 (Ed. Méd. et Hyg., Genève 1961, pp. 745/748)
19. CREUTZFELDT W., SÖLING H.D., MOENCH A., RAUCH E., BOL M.
Die Wirkung von N₁n butylbiguanide auf den Alloxan-und Phlorizin-Diabetes und die intestinale Glucoseabsorption von Ratten.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac. - 1962 - 224 - 31/47
20. CZYZYK A., TAWECKI J., SADOWSKY J., PONIKOWSKA I., SZCZEPANIK Z.
Effects of biguanides on intestinal absorption of glucose.
Diabetes - 1968 - 17 - 492/498
21. DARNAUD Ch.
Diabète sucré et lipides.
Revue du Praticien - 1965 - 15 - 679/690
22. DEBRY G., LAURENT J., CHERRIER P., VINAHER H.
L'influence des biguanides sur le métabolisme de l'acide lactique chez le diabétique.
Gaz. méd. Fr. - 1967 - 74 - 624/625
23. DEROT M., RATHERY H., RATHERY M.
La place des biguanides dans le traitement du diabète.
Thérapeutique - 1970 - 46 - 167/169
24. DESCOMPS B., BARJON P., CRASTES DE PAULET A.
Le métabolisme et le rôle physiologique des acides gras libres plasmatiques.
Path. Biol. 1967 - 15 - 78

25. DETTWYLER W., BUTTERFIELD W.J.H.
Mécanisme d'action de la phénéthylbiguanide.
Le Diabète - 1964 - 12 - 229/237
26. DEUIL R.
La place des biguanides dans le traitement du diabète.
Sem. Hôp. Thér. - 1960 - 36 - 729/731
27. DEUIL R., CREMER G., CAQUET R.
Phényléthylbiguanide (D.B.I.) et traitement du diabète.
Le Diabète - 1963 - 11 - 157/161
28. DEUIL R., CREMER G., DELOUX G.
Deux ans de traitement du diabète sucré par la phényléthylbiguanide retard.
Le Diabète - 1964 - 12 - 277/283
29. DEUIL R., MUNDLER B., PUECH H.
Attaque et poursuite du traitement oral du diabète de l'adulte.
Entretiens de Bichat - Thérapeutique - 1966 - pp. 72/74
30. DUPRE J., CURTIS J.D., WADELL R.W., BECK J.C.
Intestinal factors and the secretion of Insulin and Glucagon.
Progr. of Endocrinology - Excerpta Medica Found ICS -1969-p.184
31. DUVAL D.
1. Recherches pharmacodynamiques sur la N.N. Diméthylguanylguanidine.
Thérapie - 1959 - XIV - 70/78
2. Une nouvelle série de médicaments hypoglycémiants : les biguanides.
Prod. Pharm. - 1961 - 15 - 257/265
3. Contribution à l'étude de l'action hypoglycémiantes des biguanides.
Thèse Doctorat en Pharmacie - Paris - juin 1960.

31 bis. ETIENNE

Physiologie de l'absorption intestinale des glucides.

Rev. Prat. - 1965 - 15 - 1839/57

32. FAJANS S.S., MOORHOUSE J.A., DCORENBOS H., LOUIS L.H., CONN J.W.

Metabolic effects of phenethylbiguanide in normal subjects and diabetic patients.

Diabetes - 1960 - 9 - 194/201

33. FEARNLEY G.R., CHAKRABARTI R.

The pharmacological enhancement of blood fibrinolytic activity with special reference to phenformin.

Acta Cardiol. (Brux) - 1964 - 19 - I - 1/13

34. FELBER J.P., MOONY A.J., VANOTTI A.

Acides gras et diabète.

Helv. Med. Acta - 1968 - 415 - 323

35. FELIX H., FREYRIA J.

Indications thérapeutiques du Glucophage retard.

Thérapeutique - 1970 - 46 - 61/66

36. FÖRSTER H., HAGER E., MEHNERT H.

Der Einfluss von Butylbiguanid im Tierversuch auf die Resorption von Glucose und Fructose.

Arzneimittelforschung - 1965 - 15 - 1340//44

37. GRODSKY G.M., KARAM J.H., PAVLATOS F. Ch., FORSHAM P.H.

Reduction by Phenformin of Excessive Insulin Levels after glucose loading in obese and diabetics subjects.

Metabolism - 1963 - 12 - 278/286

38. GUY-GRAND B., BOUR H.

Variations des acides gras libres plasmatiques au cours des hyperglycémies provoquées par voie orale.

Journ. Ann. Diab. Paris. 1968. Ed. Méd. Flammarion p. 319.

39. HADDEN D.R., MONTGOMERY D.A.D., WEAVER J.A.
Long time experience with chlorpropamide in diabetes mellitus.
Diabetes - 1962 - 11 - 91/95
40. HALES C.N., RANDLE P.J.
Effects of low carbohydrate diets and diabetes mellitus on plasma concentration of glucose, NEFA and insulin during oral glucose tolerance test.
Lancet - 1963 - I - 790
41. HANDUNE J., SALTIEL H., DE GENNES J.L.
Metabolisme des acides gras libres
Revue du Prat. 1965 - XV - 4133/44
42. HESSE E., TAUBMANN G.
Die Wirkung des Biguanids und seiner Derivate auf den Zuckerstoffwechsel.
Arch. Exp.Path. Pharmacol. - 1929 - 142 - 290/308
43. HOUSSAY B.A., PENHOS J.C.
Action hypoglycémiante de la phénéthylbiguanide.
Soc. Argentine de Biologie - Séance du 8 mai 1958.p.1397.
44. IRSIGLER K.
Glukoseutilisation und Plasmalipoide bei adipösen Patienten unter dem Einfluss von Dimethylbiguanid (Glucophage).
Wiener med.Wschr. - 1969 - 119 - 191/194
45. JEANRENAUD B.
Aspects récents de l'activité du tissu adipeux.
Journ. Ann. Diab. Paris - 1966. 5d. Méd. Flammarion - p.7/12
46. JOSLIN E.P., ROOT H.F., WHITE P., MARBLE A.
The treatment of diabetes mellitus.
Lea and Febiger Eds. Philadelphia - 10^e ed. 1959.
47. KLOTZ H., Mme. GUIRAUDON
Intérêt du diméthylbiguanide dans le traitement du diabète.
Clinique - 1960 - LV - n° 544

48. LARCAN A., HURIET C.
Etude clinique de la phenéthylbiguanide dans le traitement du diabète (à propos de 40 observations).
Le Diabète - 1964 - 12 - 285/287
49. LAZLO M.
Attaque et poursuite du traitement oral du diabète de l'adulte.
Thèse Doctorat en Médecine - Paris 1966
50. LEBLANC D.
Contribution à l'étude d'un hypoglycémiant de synthèse, le chlorhydrate de N N diméthylbiguanide.
Thèse de Doctorat en Médecine, Paris 1960
51. LEFEBVRE P.
Mécanisme d'action des biguanides. Contribution à la table ronde sur les biguanides.
Symposium sur les Biguanides, Rimini 1968
52. LONGCOPE C., WILLIAMS R.A.
Phenéthylbiguanide and triglyceride synthesis
Clin. Res. 1962 - 10 - 88
53. LUYCKX A.
Biguanides et insulino-sécrétion. Contribution à la table ronde sur les biguanides.
Symposium sur les Biguanides, Rimini 1968
54. MAGYAR J.
Utilisation du glucose dans le tissu musculaire et adipeux du diabétique.
Journ. Ann. Diab. Hôtel-Dieu. Paris. Ed. Méd. Flammarion p.125 1966.
55. MAINGUET
Etude de l'absorption du glucose chez l'homme.
Acta Gastroent. Belg. 1966 - 29 - 261/270
56. MEHROTRA T.N., YOUNG B.A.
Metformin in the treatment of obese diabetics.
Brit. J. Clin. Pract. - 1967 - 21 - 85/86

57. MEYER F.
Etude sur le mode d'action des biguanides hypoglycémisants.
C.R. Acad. Sci. - 1960- 251 - 1928/30
58. MEYER F., IPAKTCHI M., CLAUSER H.
Specific Inhibition of gluconeogenesis by biguanides.
Nature - 1967 - 213 - 203/204
59. MOHNIKE G.
L'étude du mécanisme d'action des dérivés de la guanidine.
Journ. Ann. Diab. Paris - 1963 - Ed. Méd. Flammarion pp.101/105
60. MOSS J.M., DELAWTER D.E., GALLACHER E.J.
Oral hypoglycemic drugs; comparative evaluation of tolbutamide, chlorpropamide and phenformin.
Med. Times - 1964
61. PATEL D.P., STOWERS J.M.
Phenformin in weight reduction of obese diabetics.
Lancet - 1964 - 2 - 282/284
62. PEDERSEN J.
The effect of metformin on weight loss in obesity.
Acta Endocr. (Kbh) 1965 - 49 - 479/486
63. PEDERSEN J., OLESEN E.S.
Observations on the mechanism of increased weight loss during metformin administration in obesity.
Acta Endocr. 1968 - 57 - 683/688
64. PEREIRA V.G., WAJCHENBERG B.L., SHNAIDER J.
Mechanism of action of phenethylbiguanide in normal subjects.
Diabetes - 1967 - 16 - 302/305
65. PERRAULT M., KLOTZ B.
Etat actuel des biguanides antidiabétiques.
Rev. Prat. - 1964 - XIV - 4203/11
66. PIGNARD P.
Dosage spectrophotométrique du N N diméthylbiguanide dans le sang et l'urine.
Ann. Biol. clin. - 1962 - 20 - 325/333

67. PLAUCHU M., CHAPUY P., MALLURET J.
Le traitement du diabète de l'adulte par la diméthylbiguanide
(à propos de 70 observations).
J. Méd. Lyon - 1964 - n° 1058 - 1329/1354
68. RANDLE P.J., GARLAND P.B., HALES C.N., NEWSHOLME E.A.
The glucose fatty acid cycle. Its role in insulin sensitivity and
the metabolic disturbance of diabetes mellitus.
69. RENOLD A.E., CAHILL G.F. Jr.
Adipose Tissue : in Handbook of Physiology.
American Physiological Society - Washington D.C. 1965
70. RIGAS A.W., BITTLES A., HADDEN D.R., MONTGOMERY D.A.D.
Circadian Variation of Glucose, Insulin and Free Fatty Acids
during long time use of oral hypoglycemic Agents in diabetes mellitus.
Brit. med. J. - 1968 - 4 - 25/28
71. ROMANI J.D., BOUTIER M., BERNHEIM R., REYES F., LOO H.
ALBEAUX-FERNET M.
Les Rapports entre l'obésité et la maladie diabétique à propos
de 132 observations.
Annales Endoc. Paris. - 1967 - 28 - 401/432
72. SADOW H.S.
A fundamental Approach to hypoglycemic therapy.
Metabolism - 1963 - 12 - 333/345
73. SCHWARTZ M.J., MIRSKY S., SHAEFER L.E.
The effect of phenformin hypochloride on serum cholesterol and
triglycéride levels of the stable adult diabetic.
Metabolism (1966) - 15 - 808/822
74. STEINER D.F., WILLIAMS R.H.
Action of phenethylbiguanide and related compounds.
Diabetes - 1959 - 8 - 154.

75. STERNE J.

1. Mécanisme d'action des biguanides antidiabétiques.
Presse Méd. - 1964 - 72 - 17/19
2. Recherches sur les effets métaboliques de certains biguanides.
Application au traitement du diabète.
XII^e cours de perfectionnement Endocrinologie. Hôpital Laënnec
Paris, 23 juin 1959.
3. Mécanisme d'action des biguanides antidiabétiques.
Gaz. Méd. Fr. - 1968 - 75 - 793-807
4. Toxicologie des biguanides antidiabétiques : le chlorhydrate de
diméthylguanylguanidine.
IV^e Congr. Féd. intern. Diab. Genève 1961.
Ed. Méd. et Hyg. 1961, pp. 712/716.
5. Sécrétion et utilisation d'insuline sous l'influence du chlorhydrate
de diméthylbiguanide.
First Intern. Pharm. Meeting - Stockholm.
Biochem. Pharmacol. - 1961 - 8 - n° 1.

76. STRANG I.M.

Obesity and diabetes.
Amer. J. Med. Sci. - 1958 - 4 - 405/532

77. SWYNGHEDAUW B.

Hyperglycemies et hypertriglycéridémies.
Journ. Ann. Diab. Hôtel-Dieu, Paris 1966, pp. 23/42
Ed. Méd. Flammarion 1966.

78. TCHOBROUTSKY G.

Exploration de la glycorégulation chez les sujets obèses.
Obésité et Diabète.
Rev. Prat. 1969 - XIX - 1423.

79. TEITELBAUM M., LE MARCHANT J.M.

Biguanides et sulfamides à petites doses dans le traitement
initial du diabète de l'obèse.
Diabète - 1963 - 11 - 342/343

80. TRANQUADA R.E.
The mechanism of action of phenethylbiguanide.
Congr. Féd. Intern. Diab. Genève 1961
Ed. Méd. et Hyg. 1961, p.716.
81. TYBERGHEIM J.M., WILLIAMS R.H.
A new hypoglycemic compound.
Proc.Soc.Exp. Biol. and Med. - 1957 - 96 - 29/32
82. UNGAR G., FREEDMAN L., SHAPIRO S.L.
Pharmacological Studies of a new oral hypoglycemic Drug.
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 1957 - 95 - 190/192
83. UNGAR G., PSYCHOYOS S., HALL H.A.
Action of phenethylbiguanide, a hypoglycemic agent on tricarboxylic acid cycle.
Metabolism - 1960 - 9 - 36/51
84. VAGUE J., CODDACIONI J.L., TEITELBAUM M.
Les hypoglycémiantes oraux dans le traitement du diabète gras.
Thérapie 1961 - XVI - 767/770.
85. VAGUE J.
De la surcharge adipeuse au diabète commun de l'adulte.
Presse méd. 1957 - 65 - 637/639.
86. VAGUE J., GODEFROY G.
Mécanisme et évolution du diabète gras.
Diabète - 1964
87. VAGUE J.
1. Sur les relations entre obésité et diabète.
Diabète - 1964 - 12 - 15
2. Physiologie of adipose tissue
88. VAGUE Ph.
Insulinémie dans le diabète et dans les obésités.
Thèse Doctorat en Médecine, Marseille 1966

89. VALLANCE-OWEN J. L.

The insulin antagonist associated with plasma albumin.

Lancet - 1961 - 1 - 804

90. VERMEULEN A.

Rapport concernant l'effet du Glucophage sur l'insulinémie et l'assimilation du glucose "K". Gand 1969.

91. VILLARD C.

L'insulinothérapie abusive dans le diabète de l'adulte.

Thèse Doctorat en médecine, Paris 1965.

92. WELLER C., DONESA A., LINDER M.

Metabolism 1962 - 11 - 404

93. WILLIAMS R.H., STEINER D.F.

Summarization of studies relative to the mechanism of Phentylbiguanid Hypoglycemia.

Metabolism - 1959 - 8 - 548/52

o

o

o

